

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号
特表2003-528928
(P2003-528928A)

(43)公表日 平成15年9月30日(2003.9.30)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト [*] (参考)
A 6 1 K 31/138		A 6 1 K 31/138	4 C 0 8 4
31/351		31/351	4 C 0 8 6
31/4418		31/4418	4 C 2 0 6
31/505		31/505	
45/00		45/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2001-572136(P2001-572136)
(86) (22)出願日	平成13年3月27日(2001.3.27)
(85)翻訳文提出日	平成14年10月2日(2002.10.2)
(86)国際出願番号	PCT/SE01/00663
(87)国際公開番号	WO01/074394
(87)国際公開日	平成13年10月11日(2001.10.11)
(31)優先権主張番号	0001188-2
(32)優先日	平成12年4月3日(2000.4.3)
(33)優先権主張国	スウェーデン(S E)
(31)優先権主張番号	0002352-3
(32)優先日	平成12年6月22日(2000.6.22)
(33)優先権主張国	スウェーデン(S E)

(71)出願人	アストラゼネカ アクチボラグ スウェーデン国 151 85 セーデルテル イエ(無番地)
(72)発明者	ポンドジェルス, ジェラン スウェーデン国エス-443 34 レルム, ラグマン・ルンベルス・ヴェーグ 8
(72)発明者	ウイクルンド, オロブ スウェーデン国エス-431 69 メレンダ ル, リュングマルクスガタン 9
(74)代理人	弁理士 杜本一夫(外4名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 β -遮断薬およびコレステロール低下薬の新組合せ

(57)【要約】

本発明は、 β -遮断薬およびコレステロール低下薬を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物で含む医薬製剤、更には、アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症および高リポタンパク質血症の予防的または治療的処置のためのキット製品、処置方法および該製剤の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 β 遮断薬およびHMG-C_oAレダクターゼ阻害剤を含む医薬組合せであつて、該 β 遮断薬が、アセブトロール(acebutolol)、アルプレノロール(alprenolol)、アモスラロール(amosulalol)、アロチノロール(arotinolol)、アテノロール(atenolol)、ベフノロール(befunolol)、ベタキソロール(betaxolol)、ベバントロール(bevantolol)、ビソプロロール(bisoprolol)、ボピンドロール(bopindolol)、ブクモロール(bucumolol)、ブフェトロール(bufetolol)、ブフラロール(bufuralol)、ブニトロロール(bunitrolol)、ブプランドロール(buprandolol)、ブトフィロロール(butofadolol)、カラゾロール(carazolol)、カルテオロール(cartolol)、カルベディロール(carvedilol)、セリプロロール(celiprolol)、セタモロール(cetamolol)、クロラノロール(cloranolol)、ジレバロール(dilevalol)、エパノロール(epanolol)、インデノロール(indenolol)、ラベタロール(labetalol)、レボブノロール(levobunolol)、メピンドロール(mepindolol)、メチプラノロール(metipranolol)、メトプロロール(metoprolol)、モプロロール(moprolol)、ナドロール(nadolol)、ナドキソロール(nadoxolol)、ネビバロール(nebivolol)、ニプラジロール(nipradilol)、オクスピレノロール(oxprenolol)、ペルブトロール(perbutolol)、ピンドロール(pindolol)、プラクトロール(practolol)、プロネタロール(pronethalol)、プロプラノロール(propranolol)、ソタロール(sotalol)、スフィナロール(sufinalol)、タリンドール(talindol)、テルタトロール(tertatolol)、チリソロール(tilisolol)、チモロール(timolol)、トリプロロール(toliprolol)およびジベノロール(xibenolol)、およびそれらの薬学的に許容しうる塩または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物から成る群より選択され；そしてHMG-C_oAレダクターゼ阻害剤が、セリバスタチン(cerivastatin)、イタバスタチン(itavastatin)、ロバスタチン(lovastatin)、メバスタチン(mevastatin)、ニコスタチン(nicostatin)、ニバスタチン(nivastatin)および(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]ピリミジン-5-イル](3R,5S)-3,5-ジ

ヒドロキシヘプト-6-エン酸またはそれらの薬学的に許容しうる塩または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物から成る群より選択される医薬組合せ。

【請求項 2】 β 遮断薬が、メトプロロールまたはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物である請求項 1 に記載の医薬組合せ。

【請求項 3】 β 遮断薬が、コハク酸メトプロロール、酒石酸メトプロロールまたはフマル酸メトプロロールである請求項 2 に記載の医薬組合せ。

【請求項 4】 HMG-C_oA レダクターゼ阻害剤が、(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]ピリミジン-5-イル] (3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸またはその薬学的に許容しうる塩、特に、そのナトリウム塩またはカルシウム塩、または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の医薬組合せ。

【請求項 5】 β 遮断薬とコレステロール低下薬とのモル比が、約 1000 : 1 ~ 約 1 : 1000、特に、300 : 1 ~ 1 : 300 の範囲内である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組合せ。

【請求項 6】 β 遮断薬およびコレステロール低下薬を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物で含む医薬製剤。

【請求項 7】 β 遮断薬が、アセブトロール、アルプレノロール、アモスラロール、アロチノロール、アテノロール、ベフノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ビソプロロール、ボピンドロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブフラロール、ブニトロロール、ブプランドロール、ブトフィロロール、カラゾロール、カルテオロール、カルベディロール、セリプロロール、セタモロール、クロラノロール、ジレバロール、エパノロール、インデノロール、ラベタロール、レボブノロール、メピンドロール、メチプラノロール、メトプロロール、モプロロール、ナドロール、ナドキソロール、ネビバロール、ニプラジロール、オクスピレノロール、ペルブトロール、ピンドロール、プラクトロール、プロネタロール、プロプラノロール、ソタロール、スフィナロール、タリンドール、テル

タトロール、チリソロール、チモロール、トリプロロールおよびジベノロール、およびそれらの薬学的に許容しうる塩または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物から成る群より選択される請求項 6 に記載の医薬製剤。

【請求項 8】 β 遮断薬が、メトプロロールまたはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物である請求項 7 に記載の医薬製剤。

【請求項 9】 β 遮断薬が、コハク酸メトプロロール、酒石酸メトプロロールまたはフマル酸メトプロロールである請求項 8 に記載の医薬製剤。

【請求項 10】 コレステロール低下薬が HMG-C_oA レダクターゼ阻害剤である請求項 6 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 11】 HMG-C_oA レダクターゼ阻害剤が、アトルバスタチン (atorvastatin) 、セリバスタチン、フルバスタチン (fluvastatin) 、イタバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ニコスタチン、ニバスタチン、プラバスタチンおよびシンバスタチン、またはこれらの薬学的に許容しうる塩または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物から成る群より選択される請求項 10 に記載の医薬製剤。

【請求項 12】 HMG-C_oA レダクターゼ阻害剤が、(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-[メチル(メチルスルホニル)-アミノ]-ピリミジン-5-イル] (3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸またはその薬学的に許容しうる塩、特に、そのナトリウム塩またはカルシウム塩または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物である請求項 11 に記載の医薬製剤。

【請求項 13】 β 遮断薬とコレステロール低下薬とのモル比が、約 100 : 1 ~ 約 1 : 1000、特に、300 : 1 ~ 1 : 300 の範囲内である請求項 6 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 14】 キット製品であって、

- (i) β 遮断薬を含有する容器および
- (ii) 容器であって、(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-[メチル(メチルスルホニル)-アミノ]-ピリミジン-5-イル]

ル] (3R, 5S) - 3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸またはその薬学的に許容しうる塩、特に、そのナトリウム塩またはカルシウム塩、または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物であるHMG-C_oAレダクターゼ阻害剤を含有する容器、および

該β遮断薬およびHMG-C_oAレダクターゼ阻害剤の逐次的な、別個のまたは同時の投与が必要であるかまたは好都合である患者へのこのような投与のための説明書を含むキット製品。

【請求項15】 β遮断薬が、メトプロロールまたはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物である請求項14に記載のキット製品。

【請求項16】 β遮断薬が、コハク酸メトプロロール、酒石酸メトプロロールまたはフマル酸メトプロロールである請求項14または15に記載のキット製品。

【請求項17】 β遮断薬とコレステロール低下薬とのモル比が、約1000:1～約1:1000、特に、300:1～1:300の範囲内である請求項14～16のいずれか1項に記載のキット製品。

【請求項18】 キット製品であって、

(i) β遮断薬を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物で含有する医薬製剤；および

(ii) コリスティロール低下薬を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物で含有する医薬製剤を含み；

ここにおいて、該β遮断薬およびコレステロール低下薬を各々、他方と一緒に投与に適する形で提供するキット製品。

【請求項19】 β遮断薬およびコレステロール低下薬を、アテローム性動脈硬化症療法における同時の、別個のまたは逐次的な使用のための併用製剤として含む請求項18に記載のキット製品。

【請求項20】 β遮断薬が、メトプロロールまたはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物である請求項18または19に記載のキット製品。

【請求項 21】 β 遮断薬が、コハク酸メトプロロール、酒石酸メトプロロールまたはフマル酸メトプロロールである請求項 18～20 のいずれか 1 項に記載のキット製品。

【請求項 22】 コレステロール低下薬が HMG-C_oA レダクターゼ阻害剤である請求項 18～21 のいずれか 1 項に記載のキット製品。

【請求項 23】 HMG-C_oA レダクターゼ阻害剤が、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ニコスタチン、ニバスタチン、プラバスタチンおよびシンバスタチン、またはそれらの薬学的に許容しうる塩、または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物から成る群より選択される請求項 22 に記載のキット製品。

【請求項 24】 HMG-C_oA レダクターゼ阻害剤が、(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]ーピリミジン-5-イル] (3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸またはその薬学的に許容しうる塩、特に、そのナトリウム塩またはカルシウム塩、または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物である請求項 23 に記載のキット製品。

【請求項 25】 β 遮断薬とコレステロール低下薬とのモル比が、約 1000 : 1～約 1 : 1000、特に、300 : 1～1 : 300 の範囲内である請求項 18～24 のいずれか 1 項に記載のキット製品。

【請求項 26】 医学的療法において用いるための、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の組合せ、請求項 6～13 のいずれか 1 項に記載の製剤、または請求項 14～25 のいずれか 1 項に記載のキット製品。

【請求項 27】 アテローム性動脈硬化症に苦しむまたは感受性の患者の予防的または治療的処置方法であって、該患者に、治療的に有効な全量の

(i) 薬学的に許容しうるアジュvant、希釈剤または担体との混合物での β 遮断薬；を

(ii) 薬学的に許容しうるアジュvant、希釈剤または担体との混合物でのコレステロール低下薬

と一緒に投与することを含む方法。

【請求項 28】 β 遮断薬およびコレステロール低下薬の投与が、同時、別個または逐次的である請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】 β 遮断薬が、メトプロロールまたはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物である請求項 27 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 30】 β 遮断薬が、コハク酸メトプロロール、酒石酸メトプロロールまたはフマル酸メトプロロールである請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】 コレステロール低下薬が HMG-C_oA レダクターゼ阻害剤である請求項 27 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】 HMG-C_oA レダクターゼ阻害剤が、(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-[メチル(メチルスルホニル)-アミノ]-ビペリミジン-5-イル] (3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸またはその薬学的に許容しうる塩、特に、そのナトリウム塩またはカルシウム塩、または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物である請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】 β 遮断薬とコレステロール低下薬とのモル比が、約 100 0 : 1 ~ 約 1 : 1000、特に、300 : 1 ~ 1 : 300 の範囲内である請求項 27 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 34】 アテローム性動脈硬化症に苦しむまたは感受性の患者の予防的または治療的処置方法であって、該患者に、請求項 6 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の製剤を投与することを含む方法。

【請求項 35】 前記患者が、高コレステロール血症または高リポタンパク質血症に苦しむまたは感受性である請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】 アテローム性動脈硬化症の予防的または治療的処置のための薬剤の製造における、請求項 6 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の製剤の使用。

【請求項 37】 前記患者が、高コレステロール血症または高リポタンパク質血症に苦しむまたは感受性である請求項 36 に記載の使用。

【請求項 38】 β 遮断薬が、メトプロロールまたはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物である請求項 36

または37に記載の使用。

【請求項39】 β 遮断薬が、コハク酸メトプロロール、酒石酸メトプロロールまたはフマル酸メトプロロールである請求項38に記載の使用。

【請求項40】 コレステロール低下薬がHMG-C_oAレダクターゼ阻害剤である請求項36～39のいずれか1項に記載の使用。

【請求項41】 HMG-C_oAレダクターゼ阻害剤が、(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-[メチル(メチルスルホニル)-アミノ]-ピリミジン-5-イル] (3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸またはその薬学的に許容しうる塩、特に、そのナトリウム塩またはカルシウム塩、または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物である請求項40に記載の使用。

【請求項42】 β 遮断薬とコレステロール低下薬とのモル比が、約1000：1～約1：1000、特に、300：1～1：300の範囲内である請求項36～41のいずれか1項に記載の使用。

【請求項43】 アテローム性動脈硬化症に苦しむまたは感受性の患者の予防的または治療的処置のための薬剤の製造において用いるための、請求項1～5のいずれか1項に記載の組合せ、請求項6～13のいずれか1項に記載の製剤、または請求項14～25のいずれか1項に記載のキット製品の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、 β 遮断薬（betablocker）およびコレステロール低下薬（cholesterol-lowering agent）を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物で含む医薬製剤、更には、特に、高コレステロール血症を含めた高脂血症に苦しむ患者におけるアテローム性動脈硬化症の予防的または治療的処置のためのキット製品（kit of parts）、処置方法およびそれら製剤の使用に関する。

【0002】

発明の背景

アテローム性動脈硬化症の危険を更に減少させる新しい薬剤は、絶えず必要とされている。これは、一般的な集団よりも高い危険がある患者集団（patient populations）、例えば、高コレステロール血症および高リポタンパク質血症に苦しむ患者にとって、特に真実である。

【0003】

スタチン類（statins）として知られるグループのような種々の薬剤は、全血清コレステロールの濃度を低下させ、更には、プラスの高密度脂質（HDL）コレステロールおよびマイナスの低密度脂質（LDL）コレステロールの濃度間の比率に影響を与えることが知られている。

【0004】

β 遮断薬は、もう一方において、種々の心臓血管病、主に、高血圧症へのプラスの影響を有することが知られているが、医師は、一般的には、高コレステロール血症の患者への β 遮断薬の処方を避けている。

【0005】

アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症または高リポタンパク質血症に苦しむまたは感受性の患者の予防的および治療的処置のための β 遮断薬およびコレステロール低下薬の組合せの使用は、従来開示されていない。

【0006】

β_1 選択的遮断薬および脂質低下薬 (lipid-lowering agent) の組合せの、脂肪代謝、アンモニアレベルおよび運動中の労力の知覚に及ぼす作用を観察するための健康な志願者への投与は、Br. J. Clin Pharmacol 1997 vol 43, no 3 pages 291-300 に開示された。研究された組合せは、(1) メトプロロール (制御放出) およびフルバスタチン、(2) メトプロロール (制御放出) およびベザフィブレート (bezafibrate) 、(3) アテノロール (自然放出: normal release) およびフルバスタチン、(4) アテノロール (自然放出) およびベザフィブレートであった。この論文は、これら4種類の組合せ各々が、脂肪代謝の有意の減少を引き起こし、血漿アンモニア濃度を増加させ、そして運動の知覚を上昇させたと結論付けた。組合せ(1)は、不利な作用が最も少なかったが、この製剤の違いは、組合せ(3)に関して認められた違いを説明する場合に有意の因子であると考えられた。

【0007】

高血圧患者および高コレステロール血症患者へのプラバスタチンおよびアテノロールの組合せの作用は、Scand. J. Print Health Care 1999. vol 17 122-127 に報告された。この結論は、アテノロールの作用が、プラバスタチンの同時投与によって影響されないし、逆の場合も同じであるということであった。しかしながら、ライフスタイル介入 (lifestyle intervention) がこの研究の特徴があるので、この研究から得ることができる結論は、明らかではない。

【0008】

ロバスタチンで処置されている患者および β_1 アドレナリン作動性受容体遮断薬を含めた抗高血圧薬も与えられていた患者のこれ以後の分析は、Hypertension, 1992, Vol. 19, 3 242 に報告された。この論文は、多数の制限を条件として、一般的に用いられる抗高血圧薬と同時投与された場合、脂質およびリポタンパク質のロバスタチンに誘導される変化の減衰またはロバスタチンの安全プロフィールの変化には根拠がなかったと結論付けた。

【0009】

Presse Med Volume 1996, vol 25, no. 40, 2013-2016 は、 β_1 アドレナリン作動性受容体遮断薬アテノロールの作用が、プラバスタチンとの組合せで減少しなか

ったということを結論付けた。しかしながら、脂質代謝に及ぼすプラバスタチンの作用は、プラバスタチンを、アテノロールとの場合よりもむしろ、アンギオテンシン変換酵素阻害剤カプトプリルと組み合わせた場合に好都合であった。

【0010】

WO 98/02357号は、薬学的に活性な物質またはそれらの組合せを運ぶためのカートンを開示している。述べられた一つのこのような組合せは、メトプロロールまたはイソソルビドー硝酸エステルのような β 遮断薬およびフルバスタチンのような脂質低下薬の組み合わせである。この出願は、このような組合せの効果に関するデータを全く開示していない。

【0011】

WO 99/11260号は、アトルバスタチンおよび抗高血圧薬の組合せを開示している。この出願にはデータが開示されていない。

WO 97/38694号は、 β 遮断薬を含めた一定範囲の他のタイプの薬物より選択される薬物と組み合わせた葉酸と組み合わせたHMG-C_oAレダクターゼ(3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルリル補酵素Aレダクターゼ)阻害剤の組合せを開示している。

【0012】

WO 00/38725号は、回腸胆汁輸送阻害剤と、抗高血圧薬を含めた一定範囲の他のタイプの薬物、例えば、 β 遮断薬の組合せを開示している。データは示されていない。

【0013】

発明の要旨

本発明は、 β 遮断薬およびコレステロール低下薬を含有する医薬組合せ、 β 遮断薬およびコレステロール低下薬を薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物で含有する医薬製剤、更には、アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症および高リポタンパク質血症の予防的または治療的処置のための処置方法およびそれら製剤の使用に関する。

【0014】

本発明は、更に、 β 遮断薬およびコレステロール低下薬を含有する容器、およ

び β 遮断薬およびコレステロール低下薬の投与が必要であるまたは好都合である患者へのかかる投与のための説明書 (instructions) を含有するキット製品 (kit of parts) に関する。

【0015】

本発明は、更に、 β 遮断薬およびコレステロール低下薬各々を薬学的に許容し得るアジュバント、希釈剤または担体との混合物で含有する製剤のキット製品に関する。

【0016】

発明の詳細な記述

驚くべきことに、コレステロール低下薬の単一療法としての使用と比較して、コレステロール低下薬および β 遮断薬の組合せを含む本発明は、特に、高コレステロール血症または高リポタンパク質血症に苦しむ患者において、増大した抗アテローム性動脈硬化症作用を有するということが発見された。

【0017】

したがって、一つの側面において、本発明は、 β 遮断薬およびHMG-CoAレダクターゼ阻害剤を含む医薬組合せ (pharmaceutical combinations) であつて、 β 遮断薬が、

アセブトロール (acebutolol) 、アルプレノロール (alprenolol) 、アモスラロール (amosulalol) 、アロチノロール (arotinolol) 、アテノロール (atenolol) 、ベフノロール (befunolol) 、ベタキソロール (betaxolol) 、ベバントロール (bevantolol) 、ビソプロロール (bisoprolol) 、ボピンドロール (bopindolol) 、ブクモロール (bucumolol) 、ブフェトロール (bufetolol) 、ブフラロール (bufuralol) 、ブニトロロール (bunitrolol) 、ブプランドロール (buprandolol) 、ブトフィロロール (butofilolol) 、カラゾロール (carazolol) 、カルテオロール (carteolol) 、カルベディロール (carvedilol) 、セリプロロール (celiprolol) 、セタモロール (cetamolol) 、クロラノロール (cloranolol) 、ジレバロール (dilevalol) 、エパンロール (epanolol) 、インデノロール (indenolol) 、ラベタロール (labetalol) 、レボブノロール (levobunolol) 、メピンドロール (mepindolol) 、メチプラノロール (metipranolol) 、メトプロロー

ル (metoprolol) 、モプロロール (moprolol) 、ナドロール (nadolol) 、ナドキソロール (nadoxolol) 、ネビバロール (nebivalol) 、ニプラジロール (nipradilol) 、オクスプレノロール (oxprenolol) 、ペルブトロール (perbutolol) 、ピンドロール (pindolol) 、プラクトロール (practolol) 、プロネタロール (pronethalol) 、プロプロラノロール (propranolol) 、ソタロール (sotalol) 、スフィナロール (sufinalol) 、タリンドール (talindol) 、テルタトロール (tertatolol) 、チリソロール (tilisolol) 、チモロール (timolol) 、トリプロロール (toliprolol) およびジベノロール (xibenolol) 、およびそれらの薬学的に許容しうる塩または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物から成る群より選択され；そしてHMG-C_oAレダクターゼ阻害剤が、セリバスタチン (cerivastatin) 、イタバスタチン (itavastatin) 、ロバスタチン (lovastatin) 、メバスタチン (mevastatin) 、ニコスタチン (nicostatin) 、ニバスタチン (nivastatin) および (E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-ピリミジン-5-イル] (3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸またはこれらの薬学的に許容しうる塩または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物から成る群より選択される医薬組合せに関する。

【0018】

もう一つの側面において、本発明は、 β 遮断薬およびコレステロール低下薬を、薬学的に許容しうるアジュvant、希釈剤または担体との混合物で含む医薬製剤に関する。

【0019】

本発明のもう一つの側面は、キット製品であって、

- (i) β 遮断薬を含有する容器および
- (ii) 容器であって、(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-ピリミジン-5-イル] (3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸またはその薬学的に許容しうる塩、特に、ナトリウム塩またはカルシウム塩または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物であるHMG-C_oAレダクターゼ阻害剤

を含有する容器、および

β 遮断薬およびHMG-C_oAレダクターゼ阻害剤の逐次的な、別個のまたは同時の投与が必要であるまたは好都合である患者へのこのような投与のための説明書を含むキット製品に関する。

【0020】

本発明のもう一つの側面は、キット製品であって、

(i) β 遮断薬を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物で含有する医薬製剤；および

(ii) コレステロール低下薬を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物で含有する医薬製剤を含み；

ここにおいて、 β 遮断薬およびコレステロール低下薬を各々、他方と一緒に投与に適する形で提供するキット製品に関する。

【0021】

“と一緒に投与 (administration in conjunction with)”により、本発明者は、 β 遮断薬およびコレステロール低下薬を含むそれぞれの製剤を、関係のある容態 (condition) であって、急性または慢性であってよい容態の処置過程にわたって、同時に (simultaneously) 、別個に (separately) または逐次的に (sequentially) 投与することを包含する。具体的には、この用語は、2種類の製剤を、関係のある容態の処置過程にわたって、それら2種類の製剤のどちらかが、もう一方の製剤の不存在下において、同じ処置過程にわたって単独で（場合により、繰り返し）投与された場合より大きい、患者にとって有益な作用が存在するように充分に接近した時間で（場合により、繰り返し）投与することを包含する。しかしながら、 β 遮断薬は、例えば、高コレステロール血症または高リポタンパク質血症に苦しむ患者において抗アテローム性動脈硬化症作用を生じるのに従来用いられたことがなかったということは強調されるべきである。ある組合せがある、ある具体的な容態に関しておよびその処置過程にわたって、より大きい有益な作用を提供するかどうかの決定は、処置されるまたは妨げられる容態に依るであろうが、当業者によって常套的に行われてよい。

【0022】

したがって、“と一緒に（in conjunction with）”という用語は、2種類の製剤の一方または他方を、もう一方の成分の投与前に、後に、またはと同時に（場合により、繰り返し）投与してよいということを包含する。この文脈中で用いられる場合、“同時に投与される”および“と同時に投与される”という用語は、 β 遮断薬およびコレステロール低下薬の個々の用量を、互いに48時間以内、例えば、24時間以内に投与することを包含する。

【0023】

本発明のおもう一つの側面は、アテローム性動脈硬化症に苦しむまたは感受性の患者の予防的または治療的処置方法であって、その患者に、治療的に有効な全量の

(i) 薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物での β 遮断薬；を

(ii) 薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物でのコレステロール低下薬

と一緒に投与することを含む方法に関する。

【0024】

本発明のおもう一つの側面は、アテローム性動脈硬化症に苦しむまたは感受性の患者の予防的または治療的処置方法であって、その患者に、

(i) β 遮断薬および

(ii) コレステロール低下薬

を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物で含む医薬製剤を投与することを含む方法に関する。

【0025】

本発明のもう一つの側面において、アテローム性動脈硬化症に苦しむまたは感受性の患者の予防的または治療的処置方法であって、その患者に、

(i) β 遮断薬および

(ii) コレステロール低下薬

から本質的に成る医薬組合せを投与することを含む方法に関する。

【0026】

本発明のもう一つの側面において、アテローム性動脈硬化症に苦しむまたは感受性の患者の予防的または治療的処置方法であって、その患者に、

- (i) β 遮断薬および
- (ii) コレステロール低下薬

から成る医薬組合せを投与することを含む方法に関する。

【0027】

本発明のなおもう一つの側面は、アテローム性動脈硬化症の予防的または治療的処置のための薬剤の製造における、

- (i) β 遮断薬および
- (ii) コレステロール低下薬

を薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物で含む医薬製剤の使用に関する。

【0028】

β 遮断薬

本出願において、“ β 遮断薬”という用語は、その薬理学的作用の一部分として β_1 受容体を遮断するいずれかの医薬物質を意味する。

【0029】

本出願において論及される β 遮断薬には、アセブトロール、アルプレノロール、アモスラロール、アロチノロール、アテノロール、ベフノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ビソプロロール、ボピンドロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブフラロール、ブニトロロール、ブプランドロール、ブトフィロール、カラゾロール、カルテオロール、カルベディロール、セリプロロール、セタモロール、クロラノロール、ジレバロール、エパノロール、インデノロール、ラベタロール、レボブノロール、メピンドロール、メチプラノロール、メトプロロール、モプロロール、ナドロール、ナドキソロール、ネビバロール、ニプラジロール、オクスピレノロール、ペルブトロール、ピンドロール、プラクトロール、プロネタロール、プロプラノロール、ソタロール、スフィナロール、タリンドール、テルタトロール、チリソロール、チモロール、トリプロロールおよびジベノロール、およびそれらの薬学的に許容しうる塩または溶媒和化合物、またはこ

のような塩の溶媒和化合物が含まれるが、これに制限されるわけではない。

【0030】

本発明において、 β 遮断薬は、適当には、メトプロロールまたはアテノロール、またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物である。具体的には、 β 遮断薬は、コハク酸メトプロロール(US 5,001,161号に開示される)、酒石酸メトプロロールまたはフマル酸メトプロロールである。

【0031】

β 遮断薬の二つの鏡像異性体の純粋な鏡像異性体、ラセミ混合物および不均等混合物は、本発明の範囲内である。全ての可能なジアステレオマーの形が本発明の範囲内であるということも理解されるはずである。

【0032】

本出願において、“ β 遮断薬”という用語には、活性であれ不活性であれ、エステル、プロドラッグおよび代謝生成物のような、 β 遮断薬の化学修飾も含まれる。

【0033】

コレステロール低下薬

本出願において論及されるコレステロール低下薬には、HMG-CoAレダクターゼ(3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルリル補酵素Aレダクターゼ)の阻害剤が含まれるが、これに制限されるわけではない。適当には、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤は、アトルバスタチン(atorvastatin)、セリバスタチン(cerivastatin)、フルバスタチン(fluvastatin)、イタバスタチン(itavastatin)、ロバスタチン(lovastatin)、メバスタチン(mevastatin)、ニコスタチン(nicostatin)、ニバスタチン(nivastatin)、プラバスタチン(pravastatin)およびシンバスタチン(simvastatin)、またはそれらの薬学的に許容しうる塩、特に、ナトリウム塩またはカルシウム塩または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物から成る群より選択されるスタチン(statin)である。しかしながら、特に好ましいスタチンは、(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-[メチル(メチルスルホニル)-アミノ]-ビ

リミジン-5-イル] (3R, 5S) -3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸 [(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-[N-メチル-N-(メチルスルホニル)-アミノ]ピリミジン-5-イル] (3R, 5S) -3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸としても知られる] という化学名の化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物である。この化合物 (E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-[メチル-(メチルスルホニル)-アミノ]-ピリミジン-5-イル] (3R, 5S) -3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸およびそのカルシウム塩およびナトリウム塩は、欧州特許出願公開第EP-A-0521471号およびBioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437-444に開示されている。このスタチンは、現在、ロスバスタチン (rosuvastatin) という総称名で知られている。

【0034】

本出願において、“コレステロール低下薬 (cholesterol-lowering agent)” という用語には、活性であれ不活性であれ、エステル、プロドラッグおよび代謝生成物のような、HMG-C_oAレダクターゼ阻害剤の化学修飾も含まれる。

【0035】

医薬製剤

本発明は、 β 遮断薬およびコレステロール低下薬を活性成分として含有する医薬組成物に関する。

【0036】

β 遮断薬およびコレステロール低下薬の好ましい組合せは、 β 遮断薬が、メトプロロールまたはアテノロール、具体的には、コハク酸メトプロロールまたは酒石酸メトプロロールであり、そしてコレステロール低下薬がスタチン、具体的には、フルバスタチン、または (E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-[メチル-(メチルスルホニル)-アミノ]-ピリミジン-5-イル] (3R, 5S) -3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸という化学名の化合物またはその薬学的に許容しうる塩、特に、カルシウム塩およびナトリウム塩または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物であるもので

ある。

【0037】

最も好ましい組合せは、メトプロロール、具体的には、コハク酸メトプロロールまたは酒石酸メトプロロール、および(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]ピリミジン-5-イル](3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸またはその薬学的に許容しうる塩、特に、カルシウム塩およびナトリウム塩または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物を含む。

【0038】

本発明において、製剤および/またはキット製品は、コレステロール低下薬と組み合わせた2種類またはそれより多い β 遮断薬、 β 遮断薬と組み合わせた2種類またはそれより多いコレステロール低下薬、またはそれらのいずれかの組合せを含んでよい。

【0039】

臨床使用には、 β 遮断薬およびコレステロール低下薬を製剤化して、経口、静脈内、皮下、気管内、気管支内、鼻腔内、肺、経皮、口腔内、直腸、非経口または若干の他の様式の投与用の医薬製剤にする。この医薬製剤は、 β 遮断薬およびコレステロール低下薬を薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物として含有する。

【0040】

活性成分の全量は、適当には、製剤の約0.1% (w/w) ~約95% (w/w)、適当には、0.5%~50% (w/w)、特に、1%~25% (w/w)の範囲内である。

【0041】

β 遮断薬とコレステロール低下薬とのモル比は、約1000:1~約1:100の範囲内であってよい。 β 遮断薬とコレステロール低下薬とのモル比は、適当には、300:1~1:300、特に、50:1~1:50の範囲内である。

【0042】

本発明の医薬製剤の製造において、活性成分は、ラクトース、サッカロース、

ソルビトール、マンニトール、デンプン、アミロペクチン、セルロース誘導体、ゼラチンまたは別の適当な成分のような固形粉末成分と、更には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウムおよびポリエチレングリコールワックスのような崩壊剤および滑沢剤と一緒に混合することができる。次に、この混合物を加工して顆粒剤にしてよいしまたは加圧して錠剤にしてよい。

【0043】

活性成分は、他の非活性成分と別々に予備混合した後、混合して製剤を成形することができる。これら活性成分は、互い混合した後、他の非活性成分と混合して製剤を成形することもできる。

【0044】

ゼラチン軟カプセル剤は、本発明の活性成分、植物油、脂肪、またはゼラチン軟カプセル剤に適した他のビヒクルの混合物を含有するカプセルで製造することができる。ゼラチン硬カプセル剤は、活性成分の顆粒を含有してよい。ゼラチン硬カプセル剤は、活性成分を、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン、アミロペクチン、セルロース誘導体またはゼラチンのような固形粉末成分との組合せで含有してもよい。

【0045】

直腸投与用の用量単位は、(i) 中性脂肪基剤と混合された活性物質を含有する坐剤の形で；(ii) 植物油、パラフィン油、または直腸用ゼラチンカプセル剤に適した他のビヒクルとの混合物で活性物質を含有する直腸用ゼラチンカプセル剤の形で；(iii) 既製の微小浣腸剤の形で；または(iv) 投与直前に適当な溶媒中で還元される乾燥微小浣腸剤の形で製造することができる。

【0046】

液状製剤は、活性成分と、例えば、糖または糖アルコール、およびエタノール、水、グリセロール、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールの混合物から成る残り部分とを含有するシロップ剤または懸濁剤、例えば、液剤または懸濁剤の形で製造することができる。所望ならば、このような液状製剤は、着

色剤、着香剤、保存剤、サッカリンおよびカルボキシメチルセルロースまたは他の粘稠化剤を含有してよい。液状製剤は、使用前に適当な溶媒で還元される乾燥粉末の形で製造することもできる。

【0047】

非経口投与用の液剤は、薬学的に許容しうる溶媒中の本発明の製剤の溶液として製造することができる。これら液剤は、安定化成分、保存剤および／または緩衝化成分を含有してもよい。非経口投与用液剤は、使用前に適当な溶媒で還元される乾燥製剤として製造することもできる。

【0048】

投与される化合物の用量は、関係のある適応症、患者の年齢、体重および性別に依るであろうが、医師によって決定されてよい。投薬量は、具体的には、0.01mg/kg～10mg/kgの範囲内であろう。

【0049】

活性成分の典型的な1日用量は、広い範囲内で変化し、関係のある適応症、投与経路、患者の年齢、体重および性別などのいろいろな因子に依るであろうが、医師によって決定されてよい。概して、経口および非経口用量は、0.1～1,000mg/日の全活性成分の範囲内であろう。

【0050】

コレステロール低下薬については、臨床業務 (clinical practice) において用いられるいずれの用量も、本発明の製剤およびキット製品中で用いることができる。

【0051】

本発明において、“治療的に有効な全量 (therapeutically effective total amount)”は、別々に与えられる場合の各量が治療的有効量より少ないことがありうるとても、組合せで与えられた場合に治療的作用を生じるβ遮断薬およびコレステロール低下薬の全量に関する。

【0052】

医学的および薬学的使用

本発明によって更に提供されるのは、医学的療法で用いるための、具体的には

、アテローム性動脈硬化症の予防的または治療的処置で用いるための製剤およびキット製品；アテローム性動脈硬化症の予防的または治療的処置で用いるための薬剤の製造における本発明の製剤の使用、およびアテローム性動脈硬化症に苦しむまたは感受性の患者への治療的に有効な全量の β 遮断薬およびコレステロール低下薬の投与を含む医学的処置または予防の方法である。

【0053】

β 遮断薬およびコレステロール低下薬は、アテローム性動脈硬化症療法における同時の、別個のまたは逐次的な使用のための併用製剤として投与することができる。更に、 β 遮断薬は、コレステロール低下薬の投与前に投与することができ、逆の場合も同じである。

【0054】

本明細書中で用いられる“医学的療法（medical therapy）”という用語は、ヒトまたは他の哺乳動物に *in vivo* または *ex vivo* で行われる予防的、診断用および治療的方式を含む意味である。

【0055】

本発明の製剤は、特に、高リポタンパク質血症、具体的には、高コレステロール血症に苦しむまたは感受性の患者におけるアテローム性動脈硬化症の予防的または治療的処置において有用であると考えられる。

【0056】

より詳しくは、本発明の製剤は、アテローム性動脈硬化症の進行に関連した臨床的イベント、および／または発作、心筋梗塞（M I）、うつ血性心不全（CHF）、認識力衰退（cognitive decline）、末梢血管病および腎機能不全が含まれるがこれに制限されるわけではないアテローム性動脈硬化症の疾患およびプラーグに関連した急性血管偶発症候の予防において有用であると考えられる。

【0057】

本発明の製剤は、更に、概して、高血圧症、真性糖尿病、うつ血性心不全（CHF）、急性心筋梗塞（AMI）を含めた心筋梗塞（M I）、発作および死亡が含まれるがこれに制限されるわけではない心臓血管合併症の予防的または治療的処置において有用であると考えられる。

【0058】

次の実施例は、本発明を詳しく説明するものであるが、いずれにせよ、その範囲を制限するものではない。

実施例

3年プラシーボ管理の実験的研究 (three-year placebo-controlled pilot study) を、コレステロール低下薬との同時療法中の原発性高コレステロール血症の患者において超音波で評価されるアテローム性動脈硬化症への β 遮断薬メトプロロールの作用を調べるために設計した。より詳しくは、この試験は、期待される無作為の二重盲検であり、 β 遮断薬は、コハク酸メトプロロールの制御放出製剤（メトプロロールCR/XL）であり、その作用は、患者の頸動脈の内膜一中膜厚さ（IMT）を測定することによって評価した。

【0059】

総頸動脈の内膜一中膜厚さは、冠状動脈アテローム性動脈硬化症を含めた全身性のアテローム性動脈硬化症について変化しうる代用として一般的に用いられる (Wikstrand J, Wiklund O. Frontiers in cardiovascular science: Quantitative measurements of atherosclerotic manifestations in humans. Arterioscl Thromb. 1992; 12:114-119, and Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. J. Int. Med. 1994; 236:567-573)。したがって、総頸動脈のIMTを、この実験の主な終点として選択した。総頸動脈の直線部分の遠くの壁の良質な画像を得ることは容易であり、IMTは、ほとんど全ての被験者において充分な再現性で測定することができる (Schmidt C, Wendelhag I. How can the variability in ultrasound measurement of intima-media thickness be reduced? Studies of interobserver variability in carotid and femoral arteries. Clin Phys. 1999;1:45-55.)。

【0060】

包括判定基準は、参加する意欲、20～70歳の年齢、 $>6.5 \text{ mmol/L}$ の血清コレステロール、 $>5.0 \text{ mmol/L}$ の低密度脂質 (LDL) コレステロール、および $<4.5 \text{ mmol/L}$ の血清トリグリセリドであった。

【0061】

高コレステロール血症の患者 ($n = 129$) を、メトプロロールCR/XL (AstraZeneca, Mölndal, Sweden) 処置 (100mg o. d.) に62人およびプラシーボに67人で行われるプラシーボ実験 (placebo-run) において無作為化した。2週間のプラシーボランイン (placebo run-in) 中、メトプロロールCR/XL群からの15人の被験者およびプラシーボ群からの11人の被験者は、マイナス超音波検査 (それぞれ、 $n = 3$ および $n = 1$) 、低全コレステロール、低LDLコレステロールまたは高トリグリセリドレベル (それぞれ、 $n = 6$ および $n = 4$) 、心筋梗塞 (それぞれ、 $n = 1$ および $n = 0$) 、恶心 (それぞれ、 $n = 1$ および $n = 2$) 、参加への無意欲 (それぞれ、 $n = 4$ および $n = 2$) および他の原因 (それぞれ、 $n = 0$ および $n = 2$) のために中断した。

【0062】

二重盲検処置の開始後、メトプロロールCR/XL群からの12人の被験者およびプラシーボ群からの12人の被験者は、心筋梗塞 (それぞれ、 $n = 2$ および $n = 1$) 、心房細動 (それぞれ、 $n = 2$ および $n = 0$) 、狭心症 (それぞれ、 $n = 1$ および $n = 1$) 、悪性疾患 (それぞれ、 $n = 1$ および $n = 1$) 、軽症の副作用 (それぞれ、 $n = 1$ および $n = 5$) 、他の医師によるメトプロロールCR/XL投与 (それぞれ、 $n = 0$ および $n = 1$) 、他の部位への移動 (それぞれ、 $n = 2$ および $n = 0$) 、コンプライアンス (それぞれ、 $n = 1$ および $n = 1$) および無意欲 (それぞれ、 $n = 2$ および $n = 2$) のために中断した。

【0063】

引き続き、79人の患者で研究を終えた。メトプロロールCR/XL群に35人およびプラシーボ群に44人。これら群中の男女配分は同様であり、メトプロロールCR/XL群およびプラシーボ群にそれぞれ、18人および22人の男性および17人および22人の女性であった。同様に、平均年齢は、メトプロロールCR/XL群およびプラシーボ群にそれぞれ、60.6および59.6であった。平均追跡調査時間 (mean follow-up time) は2.97年であった。

【0064】

本実施例における高コレステロール血症の患者についての分析は全て、研究を

終えた 79人の被験者のものである。各群の二人の被験者は、追跡調査中に用量を 100mg～50mg（メトプロロールCR/XL または プラシーボ）に減少した。

【0065】

全コレステロール、HDLコレステロールおよび心拍数は、プラシーボ群と比較してメトプロロールCR/XL群で一層減少した ($p < 0.05$)。

追跡調査中のメトプロロールCR/XL群およびプラシーボ群におけるコレステロール低下療法

被験者を、包含する前に (before inclusion) 、メトプロロールCR/XL群の 31% および プラシーボ群の 27% にスタチンで処置した。しかしながら、脂質低下薬は全て、二重盲検薬物療法の開始前に中断した。

【0066】

メトプロロールCR/XL群および プラシーボ群の被験者の大部分を、1年追跡調査（それぞれ、91% および 80%）、2年追跡調査（それぞれ、88% および 82%）および3年追跡調査（それぞれ、94% および 84%）においてスタチンで処置した。メトプロロールCR/XL群の被験者の 94% および プラシーボ群の被験者の 89% を、3年追跡調査中のいずれかの時点においてスタチンで処置した。被験者を、1年追跡調査（それぞれ、23% および 30%）、2年追跡調査（それぞれ、26% および 23%）および3年追跡調査（それぞれ、26% および 23%）においてコレステチラミンでも処置した。メトプロロールCR/XL群の全員および プラシーボ群の被験者の 96% を、追跡調査中にいずれかの脂質低下薬で処置した。

【0067】

3年追跡調査中に、LDLコレステロールは、メトプロロールCR/XL群において 44% および プラシーボ群において 38% だけ減少した（群間で有意差がない）。

【0068】

追跡調査中の3種類の群における頸動脈の内膜一中膜厚さ（IMT）および管腔直径

内膜一中膜厚さは、遠くの壁の管腔一内膜界面の先端と遠くの壁の中膜一外膜界面の先端との間の距離として定義した。管腔直径は、近くの壁の内膜一管腔界面の先端と遠くの壁の管腔一内膜界面との間の距離として定義した。

【0069】

基準検査および3年追跡調査における総頸動脈IMTの平均値は、メトプロロールCR/XL群においてそれぞれ 0.91 ± 0.23 および 0.87 ± 0.17 mmであり；プラシーボ群においてそれぞれ 0.89 ± 0.18 および 0.92 ± 0.17 mmであった（追跡調査中の変化の差について群間で $p < 0.05$ ）。総頸動脈IMTの年変化の回帰係数は、メトプロロールCR/XL群およびプラシーボ群についてそれぞれ、 -0.010 ± 0.06 mmおよび $+0.012 \pm 0.04$ mmであり；そしてプラシーボ群とメトプロロールCR/XL群との間の差の95%CIは、 $0.0004 \sim 0.0444$ mmであった（ $p < 0.05$ ）。

【0070】

基準検査および3年追跡調査における頸動脈球IMTの平均値は、メトプロロールCR/XL群においてそれぞれ 1.42 ± 0.46 および 1.34 ± 0.41 mmであり；プラシーボ群においてそれぞれ 1.26 ± 0.45 および 1.30 ± 0.41 mmであった（追跡調査中の変化の差について群間で $p = 0.12$ ）。

【0071】

基準検査および3年追跡調査における頸動脈管腔直径の平均値は、メトプロロールCR/XL群においてそれぞれ 6.30 ± 0.78 および 6.15 ± 0.85 mmであり；プラシーボ群においてそれぞれ 6.23 ± 0.71 および 6.14 ± 0.69 mmであった（群間で有意差がない）。

【0072】

追跡調査中に二重盲検薬物療法を中断した被験者における基準総頸動脈IMTの平均値は、メトプロロールCR/XL群およびプラシーボ群においてそれぞれ 0.86 ± 0.11 および 0.89 ± 0.17 mmであった（群間で有意差がない）。

【国際調査報告】

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 01/00663

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: A61K 45/06, A61K 31/195, A61K 31/40, A61K 31/505, A61P 3/06, A61P 9/10 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: A61K, A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE, DK, FI, NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM. ABS. DATA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	Atherosclerosis, Volume 151, No 1, June 2000, G. Berglund et al, "(MoW3:3) Low dose metoprolol and fluvastatin slow progression of atherosclerosis: Main results from BCAPS"" page 1 - page 354; page 4 --	1-43
P,X	Atherosclerosis, Volume 151, No 1, June 2000, B. Hedblad, J. et al, "(MoP7:W3) Low dose metoprolol and fluvastatin in silent atherosclerotic disease: Metabolic and adverse effects in BCAPS" page 1 - page 354; page 24 --	1-43
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent not published on or after the international filing date "C" document which may throw doubts on priority (claim 9) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (e.g. specified) "D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "F" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "G" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "H" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "I&J" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report 19-06-2001	
14 June 2001	Authorized officer Gerd Strandell/BS Telephone No. +46 8 782 25 00	
Name and mailing address of the ISA Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 01/00663

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 0038725 A1 (G.D. SEARLE & CO), 6 July 2000 (06.07.00), page 2, line 16 - line 30; page 63, line 1 - line 18, page 64, N-15-N-18; page 68, line 1 - page 70, line 1; page 114; page 116 - page 158 --	1-43
X	Br J Clin Pharmacol, Vol. 43, No. 3, 1997, C.J. Eagles et al: "The effects of combined treatment with betal-selective receptor antagonists and lipid-lowering drugs on fat metabolism and measures of fatigue during moderate intensity exercise: a placebo-controlled study in healthy subjects", page 291 - page 300 --	1-43
X	Scand J Prim Health Care, Volume 17, 1999, Olav Per Foss et al, "Treatment of hypertensive and hypercholesterolaemic patients in general practice" page 122 - page 127 --	1-43
X	Hypertension, Volume 19, No 3, 1992, James L. Pool et al, "Lovastatin and Coadministered Antihypertensive/Cardiovascular Agents" page 242 - page 248; page 243 --	1-43
X	Presse Med, Volume 25, No 40, December 1996, S. Witchitz O et al, "Effets comparés du captopril et de l'aténolol sur le métabolisme lipidique chez des patients hypertendus hypercholestérolémiques traités par pravastatine" page 2013 - page 2016 --	1-43
X	Am J Health-Syst Pharm, Volume 52, August 1995, William R. Garnett. "Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors", page 1639 - page 1645; page 1642, right column --	1-43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 01/00663

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9802357 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 22 January 1998 (22.01.98), page 7, line 25 - line 30 --	1-43
X	WO 9911260 A1 (PFIZER INC.), 11 March 1999 (11.03.99), page 7, line 22 - line 26; page 18, line 22 - page 20, line 12, the claims --	1-43
X	WO 9738694 A1 (MERCK & CO. INC.), 23 October 1997 (23.10.97), claims 7,14,24,29,34 -----	1-43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE01/00663

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **27-35**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet*

2. Claims Nos.: **6, 10, 14, 18, 22, 27, 31, 40 all in part**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see next sheet**

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.
PCT/SE01/00663

*
Claims 31-32 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1. (iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

**

Claims 6, 10,14,18,22,27,31 and 40 are too broadly formulated to permit a meaningful search. Thererfore, the search has mainly been restricted to the examples and the rest of the claims. See PCT, Article 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

28/05/01

International application No.
PCT/SE 01/00663

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0038725 A1	06/07/00	AU 2157400 A AU 2157500 A AU 2157600 A AU 2157700 A AU 2157800 A AU 2157900 A AU 2348000 A AU 2348100 A AU 3103800 A WO 0038721 A WO 0038722 A WO 0038723 A WO 0038724 A WO 0038725 A WO 0038727 A WO 0038728 A WO 0038729 A	31/07/00 31/07/00 31/07/00 31/07/00 31/07/00 31/07/00 31/07/00 31/07/00 31/07/00 06/07/00 06/07/00 06/07/00 06/07/00 06/07/00 06/07/00 06/07/00 06/07/00
WO 9802357 A1	22/01/98	AU 715470 B AU 3563197 A CA 2259645 A EP 0912405 A JP 2000515101 T SE 9602762 D US 5971261 A	03/02/00 09/02/98 22/01/98 06/05/99 14/11/00 00/00/00 26/10/99
WO 9911260 A1	11/03/99	AP 9801332 D AU 8458998 A BG 104075 A BR 9811556 A CN 1268053 T EP 1009400 A HR 980474 A NO 20000996 A PL 339091 A TR 200000563 T	00/00/00 22/03/99 29/09/00 22/08/00 27/09/00 21/06/00 30/06/99 27/04/00 04/12/00 00/00/00
WO 9738694 A1	23/10/97	AU 732465 B AU 2666597 A CA 2251972 A EP 0904082 A GB 9612082 D JP 2000508659 T GB 9616804 D	26/04/01 07/11/97 23/10/97 31/03/99 00/00/00 11/07/00 00/00/00

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード(参考)
A 6 1 P	3/06	A 6 1 P	3/06
	9/10		9/10
	43/00		43/00
	1 1 1		1 1 1
(81) 指定国 E P (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, , BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ , UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, , DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, , LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, , TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW			
(72) 発明者 ウィクストランド, ジョン スウェーデン国エス-431 83 メルンダ ル, アストラゼネカ・エアル・オー・デ ー・メルンダル			
F ターム(参考) 4C084 AA01 AA02 AA20 BA44 CA59 MA02 NA05 NA14 ZA452 ZC202 ZC332 4C086 AA01 AA02 BA17 BC17 BC42 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA45 ZC20 ZC33 4C206 AA01 AA02 FA21 MA02 MA04 MA11 NA05 NA14 ZA45 ZC20 ZC33			

THIS PAGE LEFT BLANK